副作用マネジメント

オフェブ®錠100mg
オフェブ®錠150mg
一般名：ニンテダニブ

本日は、オフェブの副作用及びその対処法についてご紹介させていただきます。

オフェブの副作用

【重大な副作用】
重篤の下痢（3.2%）、肝機能障害（1.7%）、血栓塞栓症（静脈血栓塞栓（頻度不明）、動脈血栓塞栓（0.3%））、血小板減少（0.2%）、消化管潰瘍（0.1%未満）、間質性肺炎（頻度不明）

【その他の副作用】
下痢（55.4%）、悪心（20.8%）、腹痛（10.7%）、嘔吐（10.4%）、食欲減退、体重減少、肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP上昇等）（8.5%以上1%未満）等

オフェブのエルニダニブは「胃腸障害」であり、下痢、悪心・嘔吐などの消化器症状が発現することがあります。また、肝酵素（AST、ALT、ALP、γ-GTP等）及びビリルビンが上昇することがあります。

2つのVEGFR阻害剤作用を持つプロシンキナーゼ阻害剤です。VEGFR阻害剤には特徴的な副作用が報告されています。VEGFR阻害剤共通の副作用として、血栓塞栓症、消化管潰瘍、出血傾向関連、出血、聴骨壊死が発現する可能性があります。また、VEGFR阻害作用を有する一部の薬剤では、癌患者を対象とした臨床試験において、重篤な皮膚障害が報告されています。

IPFの製造販売後調査において、オフェブとの因果関係が否定できない血小板減少が報告されています。

SSc-ILD患者を対象としたSENSCISS試験において、オフェブとの因果関係が否定できない間質性肺炎患者の発現が認められています。

AST：aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ALT：alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ALP：alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
γ-GTP：gamma glutamyl transferase（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ）
VEGFR：vascular endothelial growth factor receptor（血管内皮増殖因子受容体）

オフェブ投与開始前の注意事項

肝機能障害のある患者

- **本剤の投与開始前に必ず肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を行い、肝機能障害の有無を確認してください。**
- **中等度及び高度の肝機能障害（Child Pugh B、C）のある患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けてください。**
- **投与ならた場合は、血中薬剤が過度に上昇し、重篤な副作用が発現する可能性があります。**

肝機能障害（Child Pugh A、B）を有する被験者を対象とした海外第1相試験において、本剤100mgを単回投与した結果、健康被験者と比較して軽度肝障害（Child Pugh A）のある被験者ではCmax及びAUC(0-t)が2倍、中等度肝障害（Child Pugh B）のある被験者ではCmax及びAUC(0-t)が4倍、AUC(0-t)が8倍となり、特に中等度肝障害のある場合にエンダダニブの薬剤量が上昇することが示されました。
このため、高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者でもニンテダニブの薬剤量が上昇する可能性があります。
また、中等度（Child Pugh B）及び高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者では本剤の有効性及び安全性は検討されていませんが、
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けてください。

参考 Child Pugh分類

スコア	1	2	3
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン（mg/dL）	<2	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン（g/dL）	>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン時間延長（%）	>70	40~70	<40

重症度スコア	クラス	重症度
5~6	A	軽度
7~9	B	中等度
10~15	C	高度

Pugh RN, et al. Br J Surg 1973; 60(8): 646-649.より作成

生殖能を有する患者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与や及び投与終了の少なくとも3ヵ月後までは適切な避妊を行うよう指導してください。

2. 禁忌（Dの患者には処方しないこと）（抜粋）
2.1 妊娠又は妊娠している可能性のある女性（15ページ参照）

授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

主な副作用

肝機能障害

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があられることがあります。

- **本剤の投与開始前及び投与中は必ず定期的に肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を行ってください。**
- **AST又はALTに基準値上限の3倍を超える上昇が認められた場合は、「対処法」を参考に、肝機能障害の徴候や症状を伴わない場合は本剤の使用を減量又は中断してください。肝機能障害の徴候や症状を伴う場合は本剤の投与を中止してください。**
- **「倦怠感」、「発熱」、「黄疸」、「黄色ブドウ球菌」、「発疹」、「かゆみ」などの症状があられた場合は、医療機関を受診するよう患者に指導してください。**

INPULSIS試験及びSENSCISS試験では、AST、ALT及びビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者は除外されていました。

肝機能の検査

本剤の投与前

- 本剤の投与開始前に、必ず肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を行ってください。肝機能障害の程度を評価の上、本剤の投与の可否を判断してください。

本剤の投与中

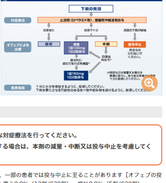
- 定期的な肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を実施し、注意深く観察してください。
- 実施時又は臨床上必要と判断された場合は検査を行ってください。

肝機能障害のある患者に投与する場合

- 肝機能検査をより頻回に行うなど、肝機能障害の程度にかかわらず慎重に患者の状態を観察してください。

AST及びALT上昇に対する対処

本剤の投与に伴い、AST、ALT基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤を減量又は中断し、患者の状態を十分に観察してください。
重症なための肝機能障害の徴候や症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、再投与は行わないでください。



下痢

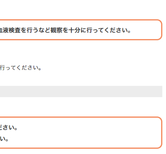
下痢は、IPF患者を対象としたINPULSIS試験及びSSc-ILD患者を対象としたSENSCISS試験のオフェブ群において、最も頻度の高い副作用でした。

- **下痢に伴い、脱水、電解質失調、腎機能障害などの重篤な臨床経過をたどる場合があります。**
- **「対処法」を参考に、水分補給、止瀉剤、電解質投与（補液）など、適切な処置を速やかに行うとともに、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください。対症療法の施行後も、重度の下痢が継続する場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないでください。**

本剤の投与に伴う下痢は、対症療法や本剤の減量・中断で、多くの場合は管理可能ですが、一部の患者では投与中止に至ることがあります［オフェブの投与に伴う下痢（有害事象）による投与中止は、INPULSIS試験：4.4%（28例/638例）、SENSCISS試験：6.9%（20例/288例）］。

対処法

本剤の投与に伴う下痢は、通常、初回発現時にできるだけ速やかにロペミドミドなどの止瀉剤による対症療法を行うことによって、多くの場合は管理可能です。
適切な対症療法にもかかわらず、下痢が継続する場合には、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください。
対症療法にもかかわらず下痢が重くなる強度（重度）の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないでください。



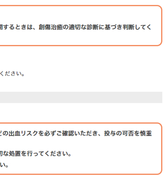
悪心・嘔吐

- **悪心・嘔吐が発現した場合は、悪心・嘔吐に対する標準的な対症療法を行ってください。**
- **制吐剤の投与などの適切な対症療法を行っても症状が持続する場合、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください（「対処法」参照）。**

有害事象として発現した悪心・嘔吐の多くは軽度から中等度でしたが、一部の患者では投与中止に至ることがあります［オフェブの投与に伴う悪心・嘔吐（有害事象）による投与中止は、INPULSIS試験：悪心2.0%（13例/638例）、嘔吐0.8%（5例/638例）、SENSCISS試験：悪心2.1%（6例/288例）、嘔吐1.4%（4例/288例）］。

対処法

悪心・嘔吐に対する、標準的な対症療法を行ってください。通常は対症療法によって、悪心・嘔吐が継続する場合には、本剤の減量又は中断を検討してください。
高度の症状が継続する場合は、本剤の投与を中止してください。



注意すべき副作用

血栓塞栓症

血栓塞栓事象があられることがあります。

- **必ず血栓及び心血管系リスクをご確認いただき、リスクの高い患者には、投与の可否を慎重に検討してください。**
- **本剤を使用する際は慎重に投与し、投与中は観察を十分に行ってください。**
- **血栓塞栓症の徴候があられる場合は本剤による治療の中断を検討してください。**

対処法

血栓塞栓症の徴候があられる場合は本剤による治療の中断を検討してください。

血小板減少

血小板減少があられることがあります。

- **出血に至った重篤な症例も報告されているため、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行ってください。**

対処法

異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

消化管穿孔

消化管穿孔があられることがあります。

- **腹部の外科的処置の既往がある患者には十分に注意してください。**
- **胃腸出血/潰瘍の既往がある患者には十分に注意してください。**

対処法

本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
消化管穿孔が認められた患者には、再投与しないでください。

創傷治癒遅延

創傷治癒を遅らせる可能性があります。

- **手術時は本剤の投与を中断してください。**
- **手術後に本剤による治癒を開始するとき、又は中断後に再開するときは、創傷治癒の適切な診断に基づき判断してください。再開後は患者の状態を十分に観察してください。**

対処法

異常が認められた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

出血

出血リスクを助長する可能性があります。

- **「出血性素因がある」、「抗凝固剤治療を行っている」などの出血リスクを必ずご確認いただき、投与の可否を慎重に検討してください。**
- **出血が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。**
- **胃腸出血/潰瘍の既往がある患者には十分に注意してください。**

対処法

出血が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

間質性肺炎

- **本剤の癌を対象とした臨床試験で、間質性肺炎が報告されています。SENSCISS試験においては、原疾患の悪化である間質性肺炎（本剤との因果関係が否定できない）が報告されています。**
- **本剤の使用中にみられたIPF-SSc-ILDの悪化や進行と、薬剤性間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行ってください。**
- **「息切れ、空咳の増強」「発熱」などの症状があられた場合は、医療機関を受診するよう指導してください。**

聴骨壊死

- **VEGFR阻害剤において、聴骨中その他の骨壊死との関連性が報告されています。**
- **本剤はVEGFR阻害作用を有することから、投与中は患者の状態に十分注意してください。**

対処法

異常があられた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

重篤な皮膚障害

- **VEGFR阻害作用を有する一部の薬剤では、癌患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚及び皮下組織障害の発現が認められています。**
- **本剤はVEGFR阻害作用を有することから、投与中は患者の状態に十分注意してください。**

対処法

異常があられた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

Boehringer Ingelheim
© 2010-2020 ベーリンガーインゲルハイム社

添付文書を見る